

(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

(12) **Offenlegungsschrift**  
(10) **DE 43 25 491 A 1**

(51) Int. Cl. 6:

**A 61 K 31/415**

A 61 K 31/55

A 61 K 31/53

// (A61K 31/415,

31:55,31:53)

**DE 43 25 491 A 1**

(21) Aktenzeichen: P 43 25 491.8

(22) Anmeldetag: 29. 7. 93

(23) Offenlegungstag: 2. 2. 95

(71) Anmelder:

Boehringer Ingelheim KG, 55218 Ingelheim, DE

(72) Erfinder:

Goeters, Christine, Dr.med., 48161 Münster, DE;  
Mertes, Nobert, Dr.med., 48161 Münster, DE;  
Zander, Joseph, Dr., 48161 Münster, DE; Kuhmann,  
Martin, Dipl.-oec.troph., 48161 Münster, DE; Brecht,  
Hans-Michael, Dr., 55218 Ingelheim, DE

(54) Verwendung von zentral wirksamen alpha-2-Agonisten zur Hemmung des Postaggressionsstoffwechsels

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von  
α-2-Rezeptor-Agonisten zur Behandlung des Postaggres-  
sionssyndroms.

**DE 43 25 491 A 1**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 11.94 408 065/252

9/35

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von  $\alpha$ -2-Agonisten zur Behandlung des Postaggressions-syndroms, insbesondere zur Hemmung des Postaggressionsstoffwechsel.

Nach einem operativen Eingriff, nach Trauma oder Verbrennungen kommt es zu akuten Veränderungen im Intermediärstoffwechsel, die unter dem Begriff Postaggressionssyndrom zusammengefaßt werden.

Humorale Faktoren spielen hierbei eine entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung der Homöostase und der Stressadaptation. Sie rufen generelle häodynamische, metabolische und immunologische Veränderungen hervor, die der Schwere des Traumas entsprechen.

In der Schockphase dienen die hormonellen Veränderungen der Wiederherstellung des Kreislaufs und der Organperfusion. Die Metabolierate ist erniedrigt.

Die katabole Flowphase ist charakterisiert durch eine erhöhte Metabolierate und negative Stickstoffbilanzen. Die hormonellen Veränderungen ziehen eine Vielzahl von metabolischen Veränderungen im Intermediärstoffwechsel nach sich. Antinsulinäre Faktoren – in erster Linie Katecholamine, Glukagon und Cortisol – führen zu einer Steigerung der hepatischen Glukoneogenese bei gleichzeitiger Hemmung der Insulinsekretion. Als Substrate dienen Laktat, Glycerin, Mannin und Glutamin. Die vermehrt bereitgestellte Glukose wird vom Hirn, Erythrocyten und den Wundgebieten gut verstoffwechselt, während die Glukoseutilisation in den restlichen Geweben weitestgehend gestört ist. Die Lipolyse und Fettoxidation ist gesteigert. Im Stressstoffwechsel dient Fett den meisten Organen als Energielieferant, dies gilt insbesondere für die Leber, Muskulatur und das Myocard. Der Proteinabbau ist gesteigert. Die vermehrte mobilisierten Aminosäuren dienen dem Aufbau von Akutphasenproteinen, intestinalen Proteinen (Darmmukosa) und verschiedenen Immunfaktoren, sowie als Substrat für die vermehrte Glukoneogenese. Hierbei nehmen Mannin und Glutamin eine Schlüsselstellung ein.

Diese Veränderungen normalisieren sich in dem Maße wie der Patient in die anabole Flowphase kommt. Die Glukoseutilisation steigt und die Fettoxidation sinkt, die Stickstoffbilanzen werden positiv.

Die Veränderungen des Intermediärstoffwechsels nach einem "Trauma" sind für die "Heilung" nur bedingt von großer Bedeutung: wenn bei guter präoperativer Konstellation und Konstitution ein geringes oder mittleres operatives Trauma ohne postoperative Komplikationen vorliegt. In einem solchen Falle werden zwar alle oben beschriebenen Phasen des Postaggressionsstoffwechsels durchlaufen, es kommt aber in der Regel schnell wieder zur anabolen Flowphase.

Zunehmend größere operative Eingriffe bei immer älteren und kräckeren Patienten stellen den Intensivmediziner jedoch vor Probleme, da vor allem die katabole Flowphase bei vielen Patienten durch immer neue "Agressionen" (z. B. Reoperationen, Sepsis usw.) unterhalten wird und durch Substratzufuhr nicht zu beeinflussen ist.

Bei diesen Patienten besteht oft über längere Zeit ein "Autokanibalismus" d. h. über einen endogenen Abbau von Muskel- und Funktionsproteinen versucht der Körper genügend Eiweißbausteine (Aminosäuren) für die zur Heilung wichtigen Prozesse bereitzustellen. Dies führt bei kritisch kranken Patienten zu einem Funktionsverlust unterschiedlichster Muskelgruppen (Extremitäten, Atemhilfsmuskulatur incl. Zwerchfell und auch Myocard) mit der Konsequenz einer erschwerten Entwöhnung vom Beatmungsgerät, von kardiovaskulären Problemen (Herzinsuffizienz) usw. Neben dem Muskeleiweiß sind auch Funktionsproteine in immunkompetenten Zellen, Darmmukosa u. a. bei Schwerkranke zunehmend beeinträchtigt, so daß die Abwehrlage dieser Patienten extrem geschwächt ist.

Trauma und operativer Stress führen zu umfangreichen metabolischen Veränderungen. Der Postaggressionsstoffwechsel ist gekennzeichnet durch eine charakteristische hormonelle Konstellation, deren Folge eine Erhöhung des Ruheenergiebedarfs und eine vermehrte Stickstoffausscheidung (Proteinabbaurate übersteigt die Proteinsyntheserate) ist. Da es keine Proteindepots gibt, die ohne Funktionsverlust abgebaut werden können, kann in der postoperativen Phase die Immunabwehrlage und die Wundheilung erheblich beeinträchtigt werden. Aus diesem Grunde ist eine ausreichende Zufuhr von Energiesubstraten und eine adäquate Aminosäurenbereitstellung zur Verbesserung der Stickstoffbilanz perioperativ von größter Bedeutung.

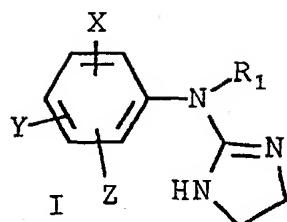
Die optimale Zufuhr von Substraten alleine genügt bei großen operativen Traumen jedoch nicht, eine positive Stickstoffbilanz zu erzielen. Eine Reihe von Wissenschaftlern haben daher versucht, über eine direkte Beeinflussung des postoperativen hormonellen Milieus mit Wachstumshormon, IGF-1 o. a. anabolen Ansätzen einen Protein sparenden Effekt zu erzielen und das Gleichgewicht Eiweißabbau und Eiweißsynthese zugunsten der letzteren zu beeinflussen.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, daß der zentral wirksame  $\alpha$ -2-Rezeptor Agonist Clonidin zur Behandlung des Postaggressionssyndroms, insbesondere zur Hemmung des Postaggressionsstoffwechsels geeignet erscheint.

Ausgehend von der These, daß eine zentrale  $\alpha$ -2-Stimulation zu einer Minderung der Proteinabbaurate bzw. gleichzeitig zu einer Steigerung der Proteinsyntheserate führt, dürfte der Einfluß von  $\alpha$ -2-Agonisten auf den Proteinstoffwechsel und dadurch auf Wundheilung, Immunkompetenz und Infektionsrate, Darmmukosabarriere und damit verbundene Organkomplikationen (Translokation von Keimen) in der postoperativen Phase für viele Patienten von direktem klinischen Nutzen sein.

Zentralwirksame  $\alpha$ -2-Agonisten sind in zahlreichen Strukturvarianten aus dem Stand der Technik bekannt, wobei deren blutdrucksenkende und analgetische Wirkung im Vordergrund stand. So beschreibt beispielsweise die deutsche Patentschrift DE 13 03 149 die Synthese wie auch pharmakologische Eigenschaften von Clonidin und anderen Phenylaminoimidazolinen.

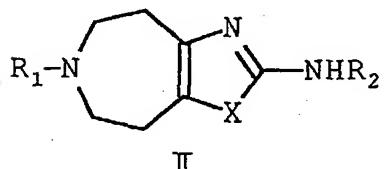
Von Interesse sind demgemäß Imidazoline der allgemeinen Formel



in der X, Y, Z gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoff- oder Halogenatom, wie z. B. F, Cl, Br, eine Alkyl-, Halogenalkyl-, Alkoxy-, Halogenalkoxy-, Amino-, Nitr-, Hydroxy-, Alkylthio- oder Halogenthiogruppe, einen Cyclopropylrest, R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, einen Alkyl- oder Tetrahydropyranrest, bedeuten können sowie deren Säureadditionssalze.

Als Alkyl im Sinne der vorliegenden Definition werden – auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind – werden verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen verstanden, beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl-, iso-Butyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl und tert.-Butyl.

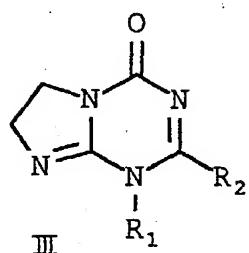
Azepine und Tetrazine der nachstehenden allgemeinen Formeln weisen ebenfalls eine zentralwirksame α-2-Rezeptor Wirkungskomponente auf und werden für die erfundungsgemäße Verwendung beansprucht.



deren Säureadditionssalze mit physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säuren, worin R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, einen gegebenenfalls durch eine Hydroxylgruppe substituierten geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1–4 Kohlenstoffatomen, einen Allyl-, Cycloalkyl-, Hexahydrobenzyl-, Phenyl-, Phenylethyl- oder Benzylrest, wobei der Benzylrest im Kern durch ein oder zwei Halogenatome, durch ein bis drei Methoxygruppen, durch eine Trifluormethyl- oder Alkylgruppe mit 1–3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann und falls X ein Schwefelatom darstellt,

R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1–5 Kohlenstoffatomen, einen Allyl-, Cycloalkyl-, Phenyl-, Benzyl- oder Phenylethylrest oder falls X ein Sauerstoffatom darstellt, ein Wasserstoffatom bedeutet.

Bevorzugte Verbindungen sind 2-Amino-6-ethyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazolo[5,4-d]azepin (BHT 933) und 6-Allyl-2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin (BHT 920) sowie gegebenenfalls deren Säureadditionssalze



in der R<sub>1</sub> einen unsubstituierten oder durch Halogenatome, vorzugsweise Fluor-, Chlor-, oder Bromatom, Methyl-, Methoxy-, Trifluormethylgruppen gleich oder verschieden ein bis dreifach substituierten Phenylrest und R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom oder einen unsubstituierten oder ein bis mehrfach durch Halogenatome, vorzugsweise Chloratome, substituierten Phenylrest bedeuten.

Aus der Gruppe der allgemeinen Formeln I, II und III sind folgende Verbindungen bevorzugt:

2-(2,6-Dichloranilino)-2-imidazolin.

2-(4-Amino-2,6-dichloranidino)-2-imidazolin.

8-(2,6-Dichlorphenyl)-7-(4-chlorphenyl)-5-oxo-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]s-triazin.

1-Acetyl-2-(2,6-dichlorphenylamino)-2-imidazolin.

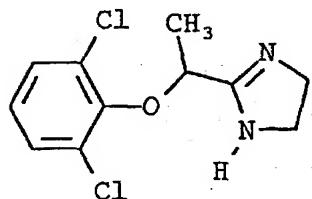
2-(2-Brom-6-fluoranilino)-2-imidazolin.

2-(2-Fluor-6-trifluormethylphenylamino)-2-imidazolin.

2-(2-Chlor-5-trifluormethylphenylamino)-2-imidazolin.

- 2-(2-Chlor-4-cyclopropylphenylamino)-2-imidazolin.  
 2-(3-Fluor-4-methylphenyl amino)-2-imidazolin.  
 2-(6-Chlor-4-methoxy-2-methyl-pyrimidin-5-ylamino)-2-imidazolin.  
 1-Benzoyl-2-(2,6-dichloranilino)-2-imidazolin.  
 5 2-[N-]2,6-Dichlorpheny)-N-tetrahydropyran-2-yl)-amino]-2-imidazolin.  
 2-(4-Amino-2,6-dichlorphenylamino)-2-imidazolin.  
 2-(3,4-Dihydroxy-phenylamino)-2-imidazolin.  
 2-Amino-6-ethyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazolo[5,4-d]-azepin.  
 2-Amino-6-(p-chlorbenzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo-[5,4-d]azepin.
- 10 Besonders bevorzugt ist neben dem 2-(2,6-Dichloranilino)-2-imidazolin (Clonidin) das 2-[(2-brom-6-fluorphenyl)-immo]imidazolidin (STH 2130) das beispielsweise in der DE-OS 26 30 060 (Beispiel) beschrieben ist.  
 Von Interesse sind ebenfalls 1-(6-Methyl-8-beta-ergolinylmethyl)-1,2,4-triazol (Fumarat) (BAM 1110),  
 15 6-Quinoxalinamin, 5-bromo-N-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-(Brimonidine tartrate);  
 2H-[1]Benzopyrano[3,4]pyridin-7-ol,1,3,4,4a,5,10b-hexahydro-4-propyl hydrochlorid (CGS 15873);  
 1H-Imidazol, 4-[1(2,3-dimethylphenyl)ethyl]- (Dexmedetomidine);  
 Gluanabenz acetate;  
 1H-Indol-1-amine, N-propyl-N-4-pyridinyl-, monohydrochloride, (HP-749);  
 20 2,4-dihydro[1,2,4]triazolo[3,4-c]benzothiazin-1-one, (IDPH-791);  
 Benzenemethanol, 2-hydroxy-3-(1H-mudazol-4-ylmethyl), (Ledazerol);  
 L-Tyrosine, 3-hydroxy-, alpha.-methyl-, (Methyldopa);  
 Benzamide, 2-hydroxy-3-(1H-imidazol-4-ylmethyl), (Mivazerol);  
 25 2-Oxazolamine, N-(dicyclopropylmethyl)-4,5-dihydro-, (Rilmenidine);  
 (+)-2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-1,2,4,5-tetrahydro-2-propylpyrrolo[3,2,1-h, i] indole HCl,  
 (Deriglidole);  
 Tinabinol;  
 Tizanidine;  
 30 2-Oxazolamine, N-(1-cyclohexyl-2,2,2-trifluoroethyl)-4,5-dihydro-, (S-8350);  
 AGN-191103;  
 Benzenemethanol, 2-hydroxy-3-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-, (Ledazerol);  
 Benzamide, 2-hydroxy-3-(1H-imidazol-4-ylmethyl)-, (Mivazerol);  
 U-47,476 A;  
 Apraclonidin;  
 35 FLA-136;  
 Piclonidine; (2[2,6-Dichlor-N-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)anilino]-2-imidazolin;  
 LR-004;  
 Detomidine; (4(5)-2,3-Dimethylbenzyl)imidazol);  
 MPV-709; 2-[2,6-Dimethylphenyl)ethyl]-imidazol;  
 40 MPV-207;  
 MPV-295;  
 MPV-304;  
 MPV-390;  
 2H-[1]Benzopyrano[3,4-b]pyridin-7-ol,1,3,4,4a,5,10b-hexahydro-4-propyl-, hydrochloride, trans-;  
 45 (CGS-15873)  
 Guanidine, (4,7-dichloro-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-;  
 (Aganodine);  
 1H-Imidazole-2-carboxylic acid, 1-[8.beta.]-6-methylergolin-8-y]methyl], ethyl ester;  
 (BAM-1125);  
 50 BDF-6665;  
 1H-Imidazol-2-amine, 1-benzoyl-N-(2,6-dichlorophenyl)-4,5-dihydro-;  
 (Benchlonidine);  
 Dibenzo[cd,f]indole-9,10-diol, 5-ethyl-4,5,5a,6-tetrahydro-4-propyl-, hydrochloride, (4S-trans) (CI-201-678);  
 1H-Imidazole, 2-[(2-cydropropylphenoxy)methyl]-4,5-dihydro-;  
 55 (Cirazoline);  
 Benzenemethanol, 4-hydroxy-alpha-[[3-(2-methoxyphenyl)-1,1-dimethylpropyl]amino]methyl];  
 (D-2343);  
 1H-Imidazo[1,2-a]imidazole,2-(2-chloro-6-fluorophenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-, monohydrochloride;  
 (DJ-7141);  
 60 Buteranol;  
 Benzaldehyde, 4-hydroxy-2-methyl-, (4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazone;  
 (Idalfidine);  
 Lidamidine;  
 Lofexidine;  
 65 1-methyl-2-amino-N—2-pyrrolidinylidene-benzeneamine;  
 (SC-39207);  
 2-(4-amino-3,5-dichlorobenzyl)imidazoline HCl;  
 (Sch-40054);

1H-Imidazol-2-amine, N-(2-chloro-4-methyl-3-thienyl)-4,5-dihydro-;  
 (Tiamenidine);  
 1H-Imidazol-2-amine, N-(2-chloro-4-methylphenyl)-4,5-dihydro-;  
 (Tolonidine);  
 2-[2-(2,6-dichlorophenylamino)-2-imidazoline-1-yl]-2-(2-thienyl) acetic acid; 5  
 1H-Imidazole, 2-(2,3-dihydro-2-methoxy-1,4-benzodioxin-2-yl)-4,5-dihydro-, (R)-;  
 2-[1-(2,6-Dichlorphenoxy)ethyl]-2-imidazolin.



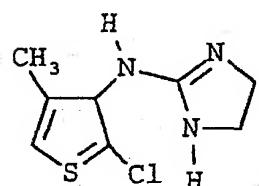
5

10

15

2-[2-(2-Chlor-4-methyl-3-thienyl)amino]-2-imidazolin.

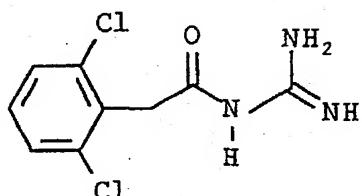
20



25

2,6-Dichlorphenylacetylguanidin.

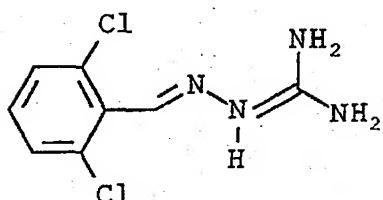
30



35

40

1-(2,6-Dichlorbenzylidenamino)guanidin.

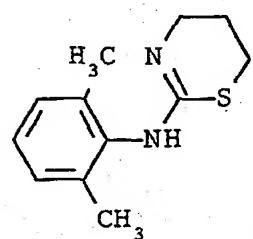


45

50

2-(2,6-Dimethylbenzylamino)-4,5-dihydro-6H-1,3-thiazin.

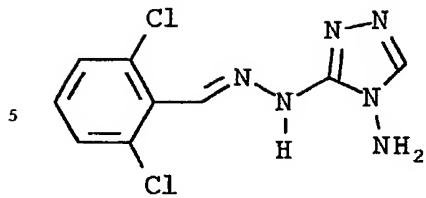
55



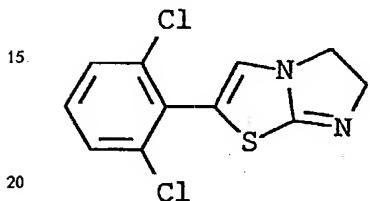
60

65

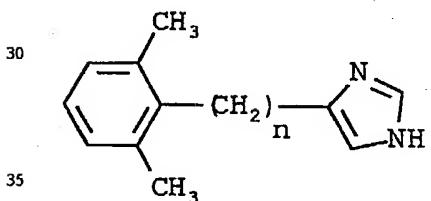
2,6-Dichlorbenzaldehyd-(4-amino-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-hydrazon.



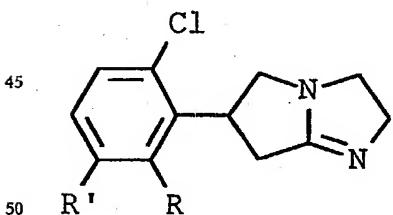
10 2-(2,6-Dichlorophenyl)-5,6-dihydroimidazo-[2,1]thiazol.



25 4-(2,6-Dimethylbenzyl)imidazol.  
1-(Imidazol-4-yl)-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethan.  
1-(Imidazol-4-yl)-3-(2,6-dimethylphenyl)-propan.  
1-(Imidazol-4-yl)-4-(2,6-dimethylphenyl)-butan.



40 6-(2,6-Dichlorophenyl)-2,3,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo-[2,1-b]imidazol.  
6-(2-Chlor-6-fluorophenyl)-2,3,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo-[2,1-b]imidazol.  
6-(2,6-Dichlor-3-methylphenyl)-2,3,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[2,1-b]imidazol.

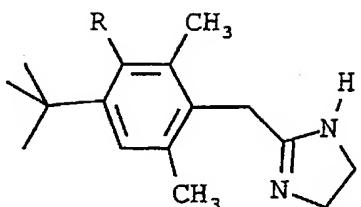


R=CLR=H

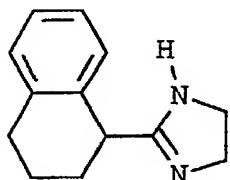
R=FR=H

55 R=CIR=CH<sub>3</sub>

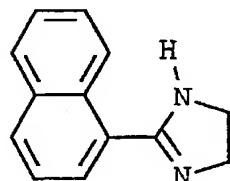
60 2-(4-t-Butyl-2,6-dimethyl-3-hydroxy-benzyl)-2-imidazolin.  
2-(4-t-Butyl-2,6-dimethyl-benzyl)-2-imidazolin.



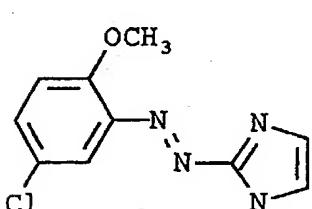
2-(1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl)-2-imidazolin.



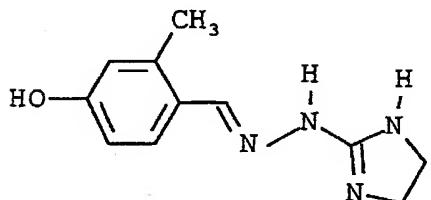
2-(1'-Naphthylmethyl)-2-imidazolin.



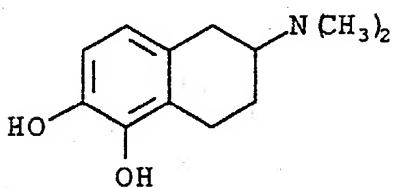
2-(2-Methoxy-5-chlorophenyl)azoimidazol.



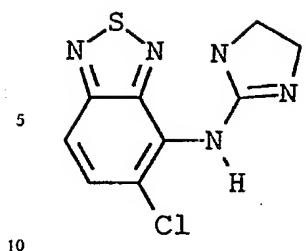
2-[N-(4-Hydroxy-2-methylbenzyliden)hydrazino]-2-imidazolin.



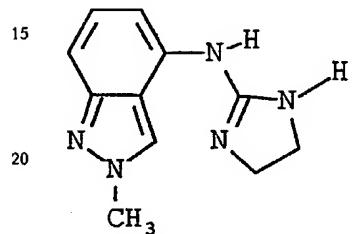
2-Dimethylamino-5,6-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin.



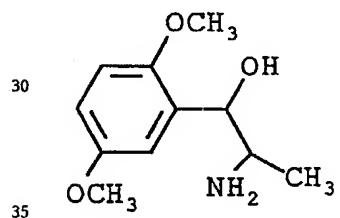
5-Chlor-4-(2-imidazolin-2-ylamino)-2,1,3-benzothiadiazol.



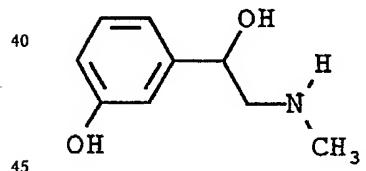
4-(2-Imidazolin-2-ylamino)-2-methyl-benzopyrazol.



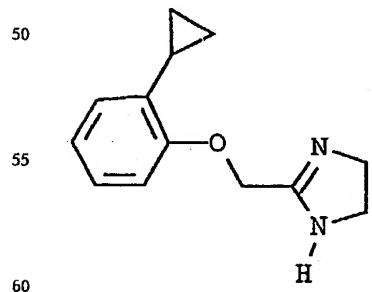
25 2-Amino-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-propanol.



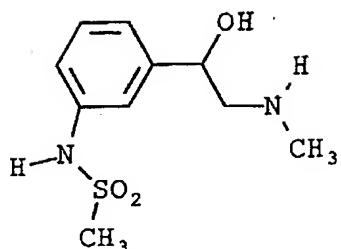
1-(3-Hydroxyphenyl)-2-methylamino-ethanol.



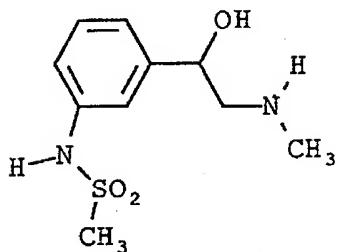
2-[(O-Cyclopropylphenoxy)methyl]-2-imidazolin.



3'-(1-Hydroxy-2-methylaminoethyl)methansulfonanilid.



2-Amino-5-methylthio-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin.



Am Beispiel des zentral wirksamen  $\alpha$ -2-Rezeptor-Agonisten Clonidin wird die erfundungsgemäße Verwendung erläutert. In einer prospektiv randomisierten Untersuchung zur Effektivität zweier Kohlehydratregime (Vergleich Glukose (n=12) und Glukose/Xylit-Gemisch 1 : 1 (n=12) bei Patienten mit ausgedehnten abdominothorakalen Eingriffen (Ösophaguskardiaresektion mit Gastroösophagostomie wegen Ösophaguskarzinom) konnten überraschenderweise in einer wegen akuter Alkoholanamnese mit dem zentralen  $\alpha$ -2-Agonisten Clonidin intravenös behandelten Gruppe eine postoperativ signifikant verbesserte kumulative Stickstoffbilanz gefunden werden. Über 6 Tage konnte bei den mit Clonidin behandelten Patienten fast 500 g an Muskelmasse eingespart werden. Die Patienten der Clonidingruppe (7 mit Glukose und 6 mit Glukose-Xylit ernährt) erhielten im Mittel zwischen 1,27 ± 0,47 und 169 ± 1,60 mg Clonidin pro Tag.

Es kann davon ausgegangen werden, daß alle zentral wirkenden  $\alpha$ -2-Agonisten einen vergleichbaren Einfluß auf den Postaggressionsstoffwechsel haben.

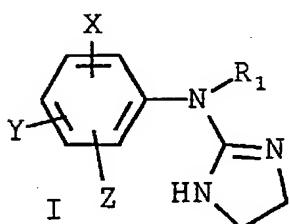
Als Dosierungsempfehlung am Beispiel des Clonidin kann eine Dosis in der Größenordnung 2-5 µ/kg/h kontinuierlich intravenös gegeben werden, wobei zur Steuerung der Dosis im Individualfall das hämodynamische Verhalten des Patienten von Bedeutung ist. Die Beendigung der Therapie sollte zur Prophylaxe eines Reboundphenomens schrittweise (z. B. Reduktion der Dosis um 50% alle 12 h) erfolgen, frühestens jedoch nach 4-5 Tagen.

Die erfundungsgemäß genannten Verbindungen können in üblichen galenischen Zubereitungen angewendet werden. Erfundungsgemäß bevorzugt sind Injektionslösungen.

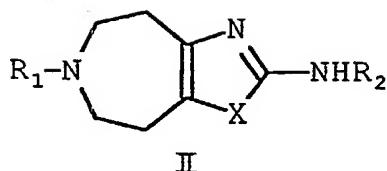
Die Dosierung ist selbstverständlich abhängig von der Wirkungsstärke des  $\alpha$ -2-Rezeptor-Agonisten. Für Clonidin kann beispielsweise bei einer i.V. Anwendung eine Dosierung von 1-10 µg/kg/h angewendet werden.

#### Patentansprüche

1. Verwendung von zentral wirksamen  $\alpha$ -2-Rezeptor-Agonisten zur Behandlung des Postaggressionssyndroms.
2. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formeln

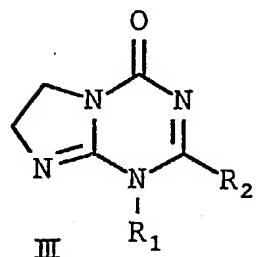


in der X, Y, Z gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoff- oder Halogenatom, wie z. B. F, Cl, Br, eine Alkyl-, Halogenalkyl-, Alkoxy-, Halogenalkoxy-, Amino-, Nitr-, Hydroxy-, Alkylthio- oder Halogenthiogruppe, einen Cyclopropylrest, R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom, einen Alkyl- oder Tetrahydropyranrest, bedeuten können sowie deren Säureadditionssalze



10 deren Säureadditionssalze mit physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säuren, worin R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, einen gegebenenfalls durch eine Hydroxylgruppe substituierten geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1–4 Kohlenstoffatomen, einen Allyl-, Cycloalkyl-, Hexahydrobenzyl-, Phenyl-, Phenylethyl- oder Benzylrest, wobei der Benzylrest im Kern durch ein oder zwei Halogenatome, durch ein bis drei Methoxygruppen, durch eine Trifluormethyl- oder Alkylgruppe mit 1–3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann und falls X ein Schwefelatom darstellt,

15 R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1–5 Kohlenstoffatomen, einen Allyl-, Cycloalkyl-, Phenyl-, Benzyl- oder Phenylethylrest oder falls X ein Sauerstoffatom darstellt, ein Wasserstoffatom bedeutet,



25 in der R<sub>1</sub> einen unsubstituierten oder durch Halogenatome, vorzugsweise Fluor-, Chlor-, oder Bromatom, Methyl-, Methoxy-, Trifluormethylgruppen gleich oder verschieden ein bis dreifach substituierten Phenylrest und R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom oder einen unsubstituierten oder ein bis mehrfach durch Halogenatome, vorzugsweise Chloratome, substituierten Phenylrest bedeuten; oder deren Säureadditionssalze zur Behandlung des Postaggressionssyndroms.

30 3. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe

35 2-[1-(2,6-Dichlorphenoxy)ethyl]-2-imidazolin,

40 2-[(2-Chlor-4-methyl-3-thienyl)amino]-2-imidazolin,

45 2,6-Dichlorphenylacetylguanidin,

1-(2,6-Dichlorbenzylidenamino)guanidin,

2-(2,6-Dimethylbenzylamino)-4,5-dihydro-6H-1,3-thiazin,

2,6-Dichlorbenzaldehyd-(4-amino-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-hydrazone,

2-(2,6-Dichlorphenyl)-5,6-dihydroimidazo-[2,1]thiazol,

4-(2,6-Dimethylbenzyl)imidazol,

1-(Imidazol-4-yl)-2-(2,6-dimethylphenyl)-ethan,

1-(Imidazol-4-yl)-3-(2,6-dimethylphenyl)-propan,

1-(Imidazol-4-yl)-4-(2,6-dimethylphenyl)-butan,

6-(2,6-Dichlorphenyl)-2,3,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo-[2,1-b]imidazol,

6-(2-Chlor-6-fluorphenyl)-2,3,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo-[2,1-b]imidazol,

6-(2,6-Dichlor-3-methylphenyl)-2,3,6,7-tetrahydro-5H-pyrrolo[2,1-b]imidazol,

2-(4-t-Butyl-2,6-dimethyl-3-hydroxy-benzyl)-2-imidazolin,

2-(4-t-Butyl-2,6-dimethyl-benzyl)-2-imidazolin,

2-(1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl)-2-imidazolin,

2-(1'-Naphthylmethyl)-2-imidazolin,

2-(2-Methoxy-5-chlorphenyl)azimidazol,

2-[N-(4-Hydroxy-2-methylbenzyliden)hydrazino]-2-imidazolin

2-Dimethylamino-5,6-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin,

5-Chlor-4-(2-imidazolin-2-ylamino)-2,1,3-benzothiadiazol,

4-(2-imidazolin-2-ylamino)-2-methyl-benzopyrazol,

2-Amino-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-propanol,

1-(3-Hydroxyphenyl)-2-methylamino-ethanol,

2-[(O-Cyclopropylphenoxy)methyl]-2-imidazolin,

3'-(1 Hydroxy-2-methylaminoethyl)methansulfonanilid,

2-Amino-5-methylthio-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin,

zur Behandlung des Postaggressionssyndroms.

4. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe

2-(2,6-Dichloranilino)-2-imidazolin,

2-(4-Amino-2,6-dichloranidino)-2-imidazolin,	
8-(2,6-Dichlorphenyl)-7-(4-chlorphenyl)-5-oxo-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]s-triazin,	
1-Acetonyl-2-(2,6-dichlorphenylamino)-2-imidazolin,	
2-(2-Brom-6-fluoranilino)-2-imidazolin,	5
2-(2-Fluor-6-trifluormethylphenylamino)-2-imidazolin,	
2-(2-Chlor-5-trifluormethylphenylamino)-2-imidazolin,	
2-(2-Chlor-4-cyclopropylphenylamino)-2-imidazolin,	
2-(3-Fluor-4-methylphenylamino)-2-imidazolin,	
2-(6-Chlor-4-methoxy-2-methyl-pyrimidin-5-ylamino)-2-imidazolin,	
1-Benzoyl-2-(2,6-dichloranilino)-2-imidazolin,	10
2-[N-(2,6-Dichlorphenyl)-N-tetrahydropyran-2-yl]-amino]-2-imidazolin,	
2-(4-Amino-2,6-dichlorphenylamino)-2-imidazolin,	
2-(3,4-Dihydroxy-phenylamino)-2-imidazolin,	
2-Amino-6-ethyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazolo[5,4-d]azepin,	
2-Amino-6-(p-chlorbenzyl)-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo-[5,4-d]azepin,	15
oder deren Säureadditionssalze zur Behandlung des Postaggressionssyndroms.	
5. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe	
BAM 1110,	
Brimonidine tartrate,	
CGS 15873,	20
Dexmedetomidine,	
Gluanabenz acetate,	
HP-749	
IDPH-791,	
Ledazerol,	25
Methyldopa,	
Mivazerol,	
Rilmenidine,	
Deriglidole,	
Tinabinol,	
Tizanidine,	30
S-8350	
AGN-191103,	
Ledazerol,	
Mivazerol,	35
U-47,476 A,	
Apraclonidin,	
FLA-136,	
Piclonidine,	
LR-004,	40
Detomidine,	
MPV-709,	
Aganodine,	
BAM-1125,	
BDF-6665,	45
Benchlonidine,	
CI-201-678,	
Cirazoline,	
D-2343,	
DJ-7141,	50
Buteranol,	
Idralfidine,	
Lidamidine,	
Lofexidine,	
SC-39207,	55
Sch-40054,	
Tiamenidine,	
Tolonidine,	
2-[2-(2,6-dichloro-phenylamino)-2-imidazoline-1-yl]-2-(2-thienyl) acetic acid,	
1H-Imidazole, 2-(2,3-dihydro-2-methoxy-1,4-benzodioxin-2-yl)-4,5-dihydro-, (R)—.	60
6. Verwendung von 2-Amino-6-ethyl-4,5,7,8-tetrahydro-6H-oxazolo[5,4-d]azepin (BHT 933) und 6-Allyl-2-amino-4,5,7,8-tetrahydro-6H-thiazolo[5,4-d]azepin (BHT 920) oder deren Säureadditionssalze nach Anspruch 1 zur Behandlung des Postaggressionssyndroms.	
7. Verwendung von Clonidin oder dessen Säureadditionssalze zur Behandlung des Postaggressionssyndroms.	65
8. Verwendung von 2-[(2-Brom-6-fluorophenyl)-imino]imidazolidin (STH 2130) oder dessen Säureadditions- salzes zur Behandlung des Postaggressionssyndroms.	
9. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Hemmung des Postag-	

DE 43 25 491 A1

gressionsstoffwechsels.

10. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung einer Injektionslösung zur Behandlung des Postaggressionssyndroms.

11. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung einer Injektionslösung zur Behandlung zur Hemmung des Postaggressionsstoffwechsels.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65